腺苷酸活化蛋白激酶信号转导通路在奶牛酮病发生和发展过程中的调控机制

董记红[1] 吴金节[1] 王希春[1] 冯士彬[1] 丁红研[1] 刘国文[2] 李心慰[2] 李小兵[2] 王 哲[2]
李 玉[1*]
（1.安徽农业大学动物科技学院，合肥 230036；2.吉林大学动物医学学院，长春 130062）

摘 要：奶牛酮病是围产期奶牛常见的营养代谢性疾病，给奶牛业造成了巨大的损失。奶牛酮病发生时，相关的能量代谢激素也发生了明显的变化，主要是胰高血糖素和胰岛素。腺苷酸活化蛋白激酶被认为是机体的能量感受器，一些能量代谢激素可以引起其活性的变化。本文就胰高血糖素和胰岛素对腺苷酸活化蛋白激酶信号转导通路发生作用机制做一论述，旨在为下一步研究奶牛酮病提供理论支持。

关键词：胰高血糖素；胰岛素；腺苷酸活化蛋白激酶；奶牛酮病
中图分类号：S823

奶牛酮病是围产期奶牛常见的营养代谢性疾病，多见于泌乳初期能量负平衡的奶牛[1-2]，常引起食欲不振、精神沉郁等症状，严重的可引起神经功能紊乱，常诱发脂肪肝、皱胃变位、胎衣不下和生产瘫痪等代谢性疾病[3]，给奶牛业带来巨大的经济损失。当奶牛发生能量负平衡时，脂肪大量动员，导致肝脏脂代谢紊乱[1,4]。当机体发生氧化应激、低血糖等代谢紊乱时，腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase,AMPK)被磷酸化激活，蛋白质、脂肪和糖原合成代谢通路受到抑制，葡萄糖转运、脂肪酸氧化及糖酵解等代谢通路得到增强[5-6]。

1 AMPK 信号转导通路

肝脏是动物机体脂代谢的枢纽，肝脏脂代谢紊乱是造成酮病、脂肪肝和胰岛素(insulin,INS)抵抗等能量代谢性疾病的重要原因之一[7]。AMPK 是一个进化保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，由催化亚基 α、调节亚基 β 和 γ 组成，参与细胞中的多条代谢通路来适应能

收稿日期：2015-10-15
基金项目：安徽农业大学青年科学基金项目（2014zr008）;国家自然科学基金项目（31172372,31502136）
作者简介：董记红（1991-），女，山东济南人，硕士研究生，从事畜禽营养代谢病研究。E-mail: Jihongdong91@163.com
*通信作者：李 玉，讲师，E-mail: lydhy2014@ahau.edu.cn

量的变化，在调节细胞和机体能量稳态上有重要作用，被认为是细胞的能量感受器[8]。它广泛存在于骨骼肌、肝脏、胰腺和脂肪组织中，可通过对靶蛋白的磷酸化调节代谢通路，影响脂代谢[9]。AMPK 在肝脏脂代谢中起着核心作用[9]。对大鼠的研究表明，AMPK 活化后，导致大鼠体内 β-羟-β-甲基戊二酰辅酶 A(β-hydroxy-β-methyl glutaryl coenzyme A,HMG-CoA)合成酶、乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-CoA carboxylase,ACC)和甘油-3-磷酸酰基转移酶活性降低甚至丧失，从而抑制胆固醇、脂肪酸和甘油三酯(triglyceride,TG)的合成，提高脂肪酸的氧化速度[10]。AMPK 通过甾醇调节元件结合蛋白Ⅰc(sterol regulatory element-binding protein-Ⅰc,SREBP-Ⅰc)、磷酸化碳水化合物应答元件结合蛋白(carbohydrate responsive element-binding protein,ChREBP)和过氧化物酶体增殖激活受体(peroxisome proliferators-activated receptor,PPAR)α 参与脂代谢的调节[5,11-12]。*SREBP-Ⅰc* 是一种主要高表达于肝脏的转录因子，通过调控脂肪酸、TG 合成和转运相关酶的表达来促进脂合成和转运作用[5]。肝脏高表达 *SREBP-Ⅰc* 基因的小鼠，可导致 TG 的聚集，且脂肪酸的合成速率和相关酶类表达升高[5]。*ChREBP* 同样是调控肝脏脂代谢的主要转录因子，与 SREBP-Ⅰc 相互协作，共同完成肝脏的脂代谢调节[13]。在正常饮食情况下，*ChREBP* 基因敲除小鼠的肝脏中，三磷酸腺苷(adenosine triphosphate,ATP)-柠檬酸裂解酶、*ACC*Ⅰ和脂肪酸合成酶的 mRNA 水平较对照组小鼠均显著下降，最终导致其肝脏脂肪酸合成减少[13]。PPARα 是 PPAR 的一种亚型，主要高表达于具有丰富线粒体和 β 氧化活性的组织，如肝、心脏[11]。动物研究表明，PPARα 能与配体结合而活化，从而增强与脂质代谢有关的酶和基因的转录，如肉碱脂酰基转移酶I、肉碱脂酰基转移酶II、酰基辅酶 A 氧化酶 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 合成酶，使肝脏氧化脂肪酸能力加强[11]。

2 胰高血糖素(glucagon,GLN)与奶牛酮病及 AMPK 信号转导通路

2.1 GLN 与奶牛酮病

当发生酮病时，奶牛参与能量调节的内分泌激素发生显著变化，主要是 INS 和 GLN[7]。酮病奶牛血液中 INS 含量降低，GLN 的含量显著升高[7]。其中，GLN 是由胰岛 α 细胞分泌的一种多肽激素，由 29 个氨基酸残基组成，主要作用于肝脏，促进肝糖原分解，抑制肝糖原合成，促进葡萄糖异生、分解和脂肪分解[12]。因此，GLN 对于反刍动物的能量代谢至关重要。近年来对 GLN 在脂代谢方面的研究逐年增加。Bobe 等[14]研究表明，中度脂肪肝奶牛

产犊后 2~3 周注射 GLN(15 mg/d)，可以缓解由脂肪肝导致的体温升高，以及减低患乳房炎的风险。他们还指出，环境低于 35 ℃时，皮下注射 GLN，效果更明显，且无副作用。

2.2　GLN 与 AMPK 信号转导通路

GLN 和 cAMP 的增加可导致 HMG-CoA 还原酶以及 ACC 的失活，而这 2 种酶正是 AMPK 的作用靶点[15-16]。使用 GLN 刺激鼠的肝细胞，可以导致 ACC 磷酸化而失活，最初的研究认为这是由 cAMP 依赖蛋白激酶直接抑制所致，而进一步的研究却发现这是 AMPK 的作用结果[16]。因此，增加 GLN 的含量或者由条件改变引起 GLN 的增加，均可导致肝脏 AMPK 的活化[17]。GLN 与 AMPK 信号转导通路相互关系如图 1 所示。

为了更清楚地了解 GLN 的生理作用，必须要知道 GLN 由胰腺分泌到门静脉，而门静脉是肝脏最主要的供血血管[18]。这是 GLN 对肝脏起作用的有效通道，但也是试验困难的所在。因为，大部分的 GLN 在肝脏被利用，检测系统血液并不能反映门静脉血液中 GLN 的含量[18]。GLN 增加肝脏葡萄糖的输出、脂肪酸氧化和氨基酸代谢以及尿素生成[7]。近期研究表明，体内 GLN 的升高可以增加 AMP/ATP，同时活化 AMPK，而且，饥饿和锻炼时，GLN 受体信号是 AMPK 活化必不可少的[19]。

在氧气吸收和脂肪氧化增加时，GLN 增加，AMPK 活化[20]。三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle,TCA)和糖异生的关系与 ATP 生成、消耗的关系是相对应的。TCA 和糖异生的增加会引起肝脏 ATP 的消耗，这与锻炼和饥饿时引起 AMP/ATP 的增加是相似的[21]。活化脂肪酸的氧化和氨基酸的糖异生也需要消耗 ATP。研究表明，氨基酸和脂肪酸糖异生，每生产 1 mol 葡萄糖分别消耗 6 和 4 mol 的 ATP;乳酸、丙氨酸、丙酮酸以及油酸转移入 TCA，AMP 也会增加[22]。也就是说，GLN 信号可通过增加肝脏 AMP 含量，进而活化 AMPK。

AMP 的增加可以使 AMPK 磷酸化增加，被认为是肝激酶 BⅠ(Liver kinase BⅠ,LKBⅠ)作用的结果[23]。GLN 也可以增加细胞质内钙离子（Ca^{2+}）的含量，从而活化钙调蛋白依赖性蛋白激酶激酶 α/β，最终使 AMPK 磷酸化[24]。Berglund 等[21]研究表明，野生型小鼠在饥饿处理 18 h 或运动到精疲力竭时，分别可以导致 AMP/ATP 增加 5 和 10 倍，而在 GLN 受体缺陷的小鼠模型中，则不会出现上述变化。同时，使用高胰高血糖素-正葡萄糖钳夹技术，可以提高循环血中 GLN 却不会造成高血糖和高 INS 血症。

饥饿时，肝脏 AMPK 活化，使 ACC 失活，这一现象在肝脏呈带状分布[25]。门静脉附近

组织的糖异生、尿素生成和 β-氧化以及酮体生成能力较强，这种现象同激素与肝脏底物的含量相对应[26]。饥饿的情况下，AMPK 活化主要集中在门静脉附近，这与 GLN 在门静脉附近浓度较高一致[27]。长时间剧烈运动也会导致 ACC 的失活，降低丙二酰辅酶 A 含量，增加 β-羟基丁酸(beta-hydroxybutyrate,BHBA)的含量，并活化 AMPK[28]。GLN 介导的 AMPK 活化可快速抑制肝脏脂肪的从头合成并促进脂肪酸的氧化，通过抑制 ACC 调节丙二酰辅酶 A 的能力，减少脂肪生成碳底物，并消除对肉碱棕榈酰转移酶-Ⅰ(carnitine palmitoyl transterase-1,CPTⅠ)的抑制作用[29]。相同地，GLN 抑制 *SREBP*-Ⅰ*c* 的表达，*SREBP*-Ⅰ是肝脏脂肪生成的控制器[30]。Li 等[5]的研究表明，AMPK 磷酸化可以降低 SREBP-Ⅰc 的活性，缺乏 *AMPKβ*Ⅰ的肝细胞 TG 合成能力提升，脂肪酸氧化能力减弱。因此可以推断 GLN 通过 AMPK 抑制了 SREBP-Ⅰc 的活性。

通过对肝脏 *AMPKα*Ⅱ缺乏或过表达小鼠的研究表明，AMPK 活化抑制脂肪生成，促进脂肪氧化[31]。对肝脏缺乏 *AMPKα*Ⅱ的小鼠进行 5 h 的饥饿处理，可导致其血浆游离脂肪酸(free fatty acids,FFAs)、TG 的升高和 BHBA 减少。GLN 受体基因敲除小鼠模型在饥饿处理 16 h 后，其血脂状态与上述 *AMPKα*Ⅱ缺乏小鼠相似，TG 和 FFAs 升高[32]。相反地，腺病毒介导的肝脏 *AMPKα*Ⅱ过表达，可降低血浆 TG 含量，增加 BHBA 含量[31]。

长时间自主和强迫运动，可导致 GLN 作用增强，AMPK 活化，这与改善高脂饮食造成小鼠脂肪肝相一致[19]。剧烈和长时间运动可以使肝脏 AMP/ATP 升高，AMPK 活化，这依赖 GLN 受体信号以及磷酸烯醇丙酮酸羧激酶的含量[21]。AMP/ATP 的提高、AMPK 活化以及 *PPARα* 和成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor ⅩⅪ,*FGF*ⅩⅪ)的转录和翻译伴随着脂肪肝的改善[19]。在脂肪细胞中，FGFⅩⅪ 可增加 AMPK 活化、烟酰腺嘌呤二核苷酸/还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸和氧气消耗；在线粒体中，FGFⅩⅪ 发挥作用则主要依赖过氧化物酶体增生物激活受体辅助活化因子Ⅰα、LKBⅠ、AMPK 和沉默信息调节因子[33]。在肝脏中，FGFⅩⅪ 介导 GLN 发挥着长期的作用。完整的 GLN-AMPK 信号网络对肝脏疾病的恢复可能是至关重要的。因此可以推测，奶牛酮病肝脂代谢紊乱可能与高 GLN 状态引起的肝脏 AMPK 信号通路变化有关。

3 INS 与奶牛酮病及 AMPK 信号转导通路

当奶牛发生酮病时，另一能量代谢激素 INS 水平降低[13]。INS 是由胰岛 β 细胞分泌的

一种蛋白质激素，是机体内唯一降低血糖的激素，主要作用于肝脏，可促进糖原、脂肪和蛋白质合成。

INS 和 AMPK 信号通路通过在关键信号位点进行重叠，来共同维持器官的稳态[34]。在很多病理状态下，可以检测到 INS 和 AMPK 信号通路的失衡，例如糖尿病、肥胖、营养缺乏[5]。已有研究证明，INS 可降低肝脏 AMPK 的活性。经 INS 前期处理，丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶/蛋白激酶 B 可以使 AMPKαⅠ第 485 位丝氨酸（Ser485）和 AMPKαⅡ第 491 位丝氨酸（Ser491）磷酸化，而 AMPKα 第 172 位苏氨酸（Thr172）磷酸化减少[35]。前面提到，AMPK 可抑制脂肪合成，促进脂肪氧化，可通过增加 cAMP，GLN 和肾上腺素来活化 AMPK，从而迅速使 ACC 失活。与此相反，INS 降低 AMPK 的活性，同时增加 ACC 的活性[36]。INS 介导的 ACC 活化的具体机制仍未明确，可能是共价以及变构修饰的结果[37]。

GLN 和 AMPK 共同降低 *SREBP-*Ⅰ*c* 的表达与活化，GLN 间歇地刺激活化 AMPK，例如，定期的运动能调节氧化应激、肝脏抗脂肪生成区域，活化 PPARα，抑制雷帕霉素靶蛋白复合物Ⅰ和 SREBP-Ⅰc[30]。相反，INS 增强 SREBP-Ⅰc 的编码和转录以及靶基因的表达[38]。机体在正常或者存在 INS 抵抗的状况下，INS 通过对 SREBP-Ⅰc 的控制，介导肝脏中脂肪的合成[39]。AMPK 对机体的调节并不是单一的，而是与许多代谢通路和调节信号组成的复杂网络而发挥作用。GLN 和 INS 与 AMPK 信号转导通路调控的相互关系如图 1 所示。

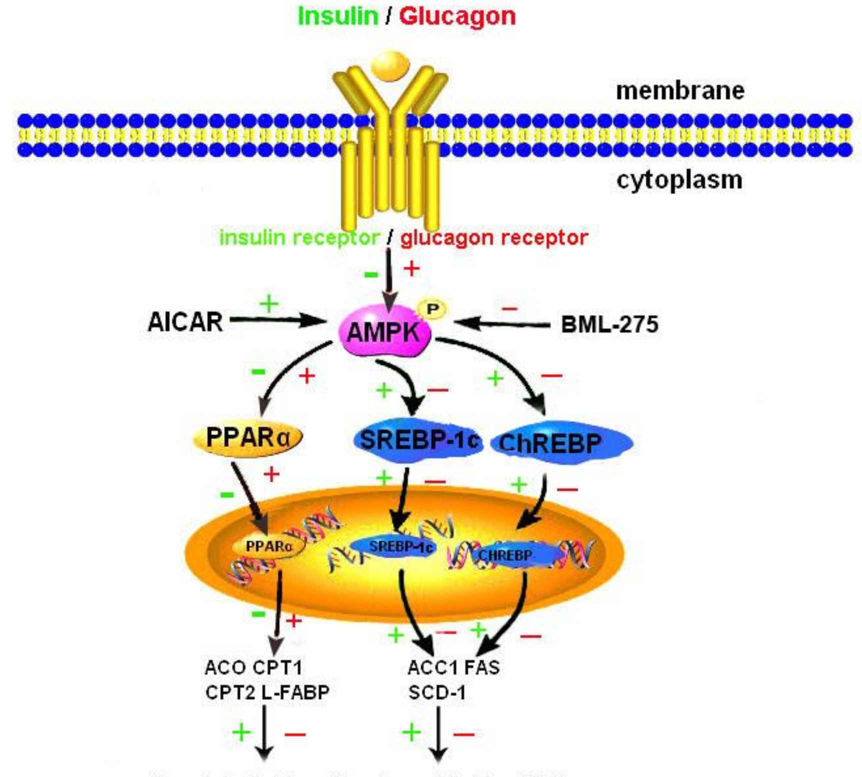


图 1　GLN 和 INS 与 AMPK 信号转导通路调控的相互关系

Fig.1　The correlation between GLN and INS, and AMPK signal transduction pathways

4　奶牛酮病与 AMPK 信号转导通路

奶牛酮病的特点是高非酯化脂肪酸、高 BHBA 和低血糖，存在能量负平衡，体内代谢紊乱。而 AMPK 信号转导通路在调节糖酵解、葡萄糖转换、脂类代谢过程中发挥着重要的作用。已有研究通过培养牛肝细胞，添加 BHBA 和 AMPK 抑制剂(Compound C,Cpd C)来检测 BHBA 在 AMPK 信号转导通路中发挥的作用。结果表明，当 BHBA 含量达到 1.2 mmol 时，AMPK 信号通路被激活，*SREBP-*Ⅰ*c* 及其目的基因的表达下降。没有添加 Cpd C 组中，*PPARα*、*ChREBP* 及其目的基因的表达显著升高。这说明 BHBA 可以激活 AMPK 信号转导通路，调控 AMPK 脂代谢相关基因[40]。Mahmoudi 等[41]研究表明，通过调控 *AMPKγ*Ⅰ 3'非编码区基因的突变，血清中 BHBA 含量明显升高，说明 *AMPKγ*Ⅰ基因在酮体生成过程中发挥着重要的作用。

5　小结与展望

奶牛酮病的发生，是一个十分复杂的过程，尽管在过去的一段时间内，有关奶牛酮病的研究报道已经很多，但主要集中在奶牛酮病的防治上，其发生的分子机制目前为止还不清楚。

近年来，AMPK 信号通路已经逐渐成为生命科学研究的热点。但是，多数有关这方面的报道主要集中在小鼠和人，有关反刍动物，尤其是奶牛，这方面文献报道的资料还知之甚少。因此，研究奶牛酮病发生过程中，GLN 和 INS 如何调控 AMPK 信号转导通路中关键酶、基因，非编码 RNA 的表达，将具有十分重要的意义。

致谢：

感谢安徽农业大学动物科技学院吴金节教授对文稿所提的宝贵意见。

参考文献:

[1] 张辉,王哲.围产期奶牛能量代谢障碍性疾病概述[J].中国兽医杂志,2007,43(4):72–74.

[2] 黄克和.奶牛酮病和脂肪肝综合症研究进展[J].中国乳业,2008(6):62–66.

[3] VAN KNEGSEL A T M,VAN DEN BRANDA H,DIJKSTRA J,et al.Effect of dietary energy source on energy balance,production,metabolic disorders and reproduction in lactating dairy cattle[J].Reproduction Nutrition Development,2005,45(6):665–688.

[4] 孙玉成.围产期奶牛肝 VLDL 组装与分泌主要相关蛋白基因表达的调控[D].博士学位论文.长春:吉林大学,2006.

[5] LI Y,XU S Q,MIHAYLOVA M M,et al.AMPK phosphorylates and inhibits SREBP activity to attenuate hepatic steatosis and atherosclerosis in diet-induced insulin-resistant mice[J].Cell Metabolism,2011,13(4):376–388.

[6] 陈雷.AMP 激活蛋白质激酶(AMPK)调控机制的研究[D].博士学位论文.北京:清华大学,2010.

[7] 李鹏.酮病奶牛肝脏脂肪酸氧化代谢特征及其调控[D].博士学位论文.长春:吉林大学,2012.

[8] HARDIE D G,HAWLEY S A.AMP-activated protein kinase:the energy charge hypothesis revisited[J].BioEssays,2001,23(12):1112–1119.

[9] FORETZ M,VIOLLET B.Regulation of hepatic metabolism by AMPK[J].Journal of Hepatology,2011,54(4):827–829.

[10] BROWNING J D,HORTON J D.Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury[J].The Journal of Clinical Investigation,2004,114(2):147–152.

[11] UYEDA K,YAMASHITA H,KAWAGUCHI T.Carbohydrate responsive element-binding protein (ChREBP):a key regulator of glucose metabolism and fat storage[J].Biochemical Pharmacology,2002,63(12):2075–2080.

[12] 张永宏,高妍,孙玉成,等.神经内分泌因子、代谢产物对体外培养新生犊牛肝细胞胰高血糖素受体 mRNA 丰度的影响[J].中国草食动物,2007,27(6):3–6.

[13] BARRETO-TORRES G,PARODI-RULLÁN R,JAVADOV S.The role of PPARα in metformin-induced attenuation of mitochondrial dysfunction in Acute Cardiac Ischemia/ reperfusion in rats[J].International Journal of Molecular Sciences,2012,13(6):7694–7709.

[14] BOBE G,AMETAJ B N,YOUNG J W,et al.Effects of exogenous glucagon on lipids in lipoproteins and liver of lactating dairy cows[J].Journal of Dairy Science,2003,86(9):2895–2903.

[15] HOLLAND R,WITTERS L A,HARDIE D G.Glucagon inhibits fatty acid synthesis in isolated hepatocytes via phosphorylation of acetyl-*CoA* carboxylase by cyclic-AMP-dependent protein kinase[J].European Journal of Biochemistry,1984,140(2):325–333.

[16] SIM A T R,HARDIE D G.The low activity of acetyl-CoA carboxylase in basal and glucagon- stimulated hepatocytes is due to phosphorylation by the AMP-activated protein kinase and not cyclic AMP-dependent protein kinase[J].FEBS Letters,1988,233(2):294–298.

[17] BERGLUND E D,KANG L,LEE-YOUNG R S,et al.Glucagon and lipid interactions in the regulation of hepatic AMPK signaling and expression of *PPARα* and *FGF*21 transcripts *in vivo*[J].American Journal of Physiology:Endocrinology and Metabolism,2010,299(4):E607-E614.

[18] WASSERMAN D H,LACY D B,BRACY D P.Relationship between arterial and portal vein immunoreactive glucagon during exercise[J].Journal of Applied Physiology,1993,75(2):724–729.

[19] BERGLUND E D,LUSTIG D G,BAHEZA R A,et al.Hepatic glucagon action is essential for exercise-induced reversal of mouse fatty liver[J].Diabetes ,2011,60(11):2720–2729.

[20] KIMMIG R,MAUCH T J,KERZL W,et al.Actions of glucagon on flux rates in perfused rat liver[J].The FEBS Journal,1983,136(3):609–616.

[21] BERGLUND E D,LEE-YOUNG R S,LUSTIG D G,et al.Hepatic energy state is regulated by glucagon receptor signaling in mice[J].The Journal of Clinical Investigation,2009,119(8):2412–2422.

[22] HEMS R,ROSS B D,BERRY M N,et al.Gluconeogenesis in the perfused rat liver[J].Biochemical Journal,1966,101(2):284–292.

[23] HAWLEY S A,BOUDEAU J,REID J L,et al.Complexes between the LKB1 tumor suppressor,STRADα/β and MO25α/β are upstream kinases in the AMP- activated protein kinase cascade[J].Journal of Biology,2003,2(4):28.

[24] CHAREST R,BLACKMORE P F,BERTHON B,et al.Changes in free cytosolic Ca^{2+} in hepatocytes following α_1-adrenergic stimulation.Studies on Quin-2-loaded hepatocytes[J].The Journal of Biological Chemistry,1983,258(14):8769–8773.

[25] MUNDAY M R,MILIC M R,TAKHAR S,et al.The short-term regulation of hepatic acetyl-CoA carboxylase during starvation and re-feeding in the rat[J].Biochemical Journal,1991,280(3):733–737.

[26] JUNGERMANN K,KEITZMANN T.Zonation of parenchymal and nonparenchymal metabolism in liver[J].Annual Review of Nutrition,1996,16(1):179–203.

[27] WITTERS L A,GAO G,KEMP B E,et al.Hepatic 5'-AMP-activated protein kinase:zonal distribution and relationship to acetyl-CoA carboxylase activity in varying nutritional states[J].Archives of Biochemistry and Biophysics,1994,308(2):413–419.

[28] CARLSON C L,WINDER W W.Liver AMP-activated protein kinase and acetyl-*CoA* carboxylase during and after exercise[J].Journal of Applied Physiology,1999,86(2):669–674.

[29] HALLOWS K R.Emerging role of AMP-activated protein kinase in coupling membrane transport to cellular metabolism[J].Current Opinion in Nephrology & Hypertension,2005,14(5):464–471.

[30] FORETZ M,PACOT C,DUGAIL I,et al.ADD1/SREBP-1c is required in the activation of

hepatic lipogenic gene expression by glucose[J].Molecular and Cellular Biology,1999,19(5):3760–3768.

[31] FORETZ M,ANCELLIN N,ANDREELLI F,et al.Short-term overexpression of a constitutively active form of AMP-activated protein kinase in the liver leads to mild hypoglycemia and fatty liver[J].Diabetes,2005,54(5):1331–1339.

[32] LONGUET C,SINCLAIR E M,MAIDA A,et al.The glucagon receptor is required for the adaptive metabolic response to fasting[J].Cell Metabolism,2008,8(5):359–371.

[33] CHAU M D L,GAO J P,YANG Q,et al.Fibroblast growth factor 21 regulates energy metabolism by activating the AMPK-SIIRT1-PGC-1α pathway[J].Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,2010,107(28):12553–12558.

[34] HASENOUR C M,BERGLUND E D,WASSERMAN D H.Emerging role of AMP-activated protein kinase in endocrine control of metabolism in the liver[J].Molecular and Cellular Endocrinology,2013,366(2):152–162.

[35] MORALES-ALAMO D,PONCE-GONZÁLEZ J G,GUADALUPE-GRAU A,et al.Increased oxidative stress and anaerobic energy release,but blunted Thr^{172}-AMPKα phosphorylation,in response to sprint exercise in severe acute hypoxia in humans[J].Journal of Applied Physiology,2012,113(6):917–928.

[36] WITTERS L A,KEMP B E.Insulin activation of acetyl-CoA carboxylase accompanied by inhibition of the 5'-AMP-activated protein kinase[J].The Journal of Biological Chemistry,1992,267(5):2864–2867.

[37] BROWNSEY R W,BOONE A N,ELLIOTT J E,et al.Regulation of acetyl-CoA carboxylase[J].Biochemical Society Transactions,2006,34:223–227.

[38] LI S,BROWN M S,GOLDSTEIN J L.Bifurcation of insulin signaling pathway in rat liver:mTORC1 required for stimulation of lipogenesis,but not inhibition of gluconeogenesis[J].Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,2010,107(8):3441–3446.

[39] BROWN M S,GOLDSTEIN J L.Selective versus total insulin resistance:a pathogenic

paradox[J].Cell Metabolism,2008,7(2):95–96.

[40] DENG Q H,LIU G W,LIU L,et al.BHBA influences bovine hepatic lipid metabolism via AMPK signaling pathway[J].Journal of Cellular Biochemistry,2015,116(6):1070–1079.

[41] MAHMOUDI A,ZARGARAN A,AMINI H R,et al.A SNP in the 3'-untranslated region of AMPKγ1 may associate with serum ketone body and milk production of Holstein dairy cows[J].Gene,2015,574(1):48–52.

Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase Signal Transduction Pathways: Regulation Mechanism in Process of Cow Ketosis Occurrence and Development

DONG Jihong[1] WU Jinjie[1] WANG Xichun[1] FENG Shibin[1] DING Hongyan[1] LIU Guowen[2] LI Xinwei[2] LI Xiaobing[2] WANG Zhe[2] LI Yu[1*]

(1. *College of Animal Science and Technology*, *Anhui Agricultural University*, *Heifei* 230036, *China*; 2. *College of Veterinary Medicine*, *Jilin University*, *Changchun* 130062, *China*)

Abstract: Cow ketosis is a common nutritional and metabolic disease during perinatal, which has caused tremendous losses to the dairy industry. Related energy metabolic hormones have undergone tremendous changes when ketosis occurs, mainly including glucagon and insulin. Adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) is considered to be an energy sensor, some energy metabolic hormones can cause changes of AMPK activity. This article focused on the role of glucagon and insulin in AMPK signal transduction pathways aimed at providing theoretical support for further research in cow ketosis.

Key words: glucagon; insulin; adenosine monophosphate-activated protein kinase; cow ketosis

---

*Corresponding author, lecturer, E-mail: lydhy2014@ahau.edu.cn

(责任编辑　王智航)